

# 9

## Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos

Caracas, Venezuela, 13-15 de Enero de 1999

*Informe final*

Junio de 1999

**Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología (HSE)**

División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud (HSP)



Organización Panamericana de la Salud

**Organización Mundial de la Salud**

© Organización Panamericana de la Salud, 1999

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Panamericana de la Salud; no obstante, la organización se reserva todos los derechos. El contenido de este documento puede ser reseñado, resumido, reproducido o traducido totalmente o en parte, sin autorización previa, a condición de que se especifique la fuente y de que no se use para fines comerciales.

# Índice

---

<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. SITUACION ACTUAL</b> .....	<b>3</b>
1.1 RECOMENDACIONES DE LA OMS SOBRE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA .....	3
1.1.1 Dr. Juhana Idänpään-Heikkilä (OMS).....	3
1.2 ESTUDIOS DE BE: PLANTEAMIENTOS TECNICO/CIENTIFICOS , .....	4
1.2.1 Dr. Roger Williams (FDA).....	4
1.3 APLICACIONES EN LA REGIÓN DE LAS AMERICAS .....	4
1.3.1 Dr. Alfredo R. Sancho (Estados Unidos).....	4
1.3.2 Dr. Norman J. Pound (Canada) .....	4
1.3.3 Dra. Luz S. Ospina de Nigrinis (Colombia) .....	5
1.3.4 Dr. Aquiles Arancibia (Chile).....	6
1.3.5 Dra. Helgi Jung Cook (México).....	6
1.3.6 Dra. Vilma A. Turner (Panamá) .....	7
1.3.7 Dra. Silvia S. Giarcovich - Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR).....	7
1.3.8 Dra. Liliana Otero - Federación Latinoamericana de la Industria Farmaceutica (FIFARMA).....	8
<b>2. PRESENTACIONES</b> .....	<b>9</b>
2.1 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA .....	9
2.1.1 Dra. Elizabeth Rodriguez de Sanabria, Universidad Central de Venezuela .....	9
2.2 DISOLUCIÓN/OTROS ESTUDIOS.....	9
2.2.1 Dr. Roger Williams (FDA).....	10
2.2.2 Lic. Edwin Ramos (FDA).....	10
2.3 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA .....	12
2.3.1 Dr. Alfredo Sancho (FDA) .....	12
2.4 PRIORIZACION/SELECCION DE PRODUCTOS PARA LOS ESTUDIOS DE BE .....	13
2.4.1 Dr. Leopoldo Landaeta V. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Venezuela).....	13
2.5 SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA .....	14
2.5.1 Dr. Juhana Idänpään-Heikkilä (OMS).....	14
2.5.2 Dr. Roger Williams (FDA).....	15
2.6 ESTRATEGIA PARA LA IMPLEMENTACION DE LOS ESTUDIOS.....	15
2.6.1 Dr. Salomón Stavchansky (Universidad de Austin, Texas) .....	15
2.7 EVALUACION DE PRODUCTOS GENERICOS POR LA AUTORIDAD REGULADORA .....	17
2.7.1 Dr. Juhana Idänpään Heikkilä (OMS).....	17
2.8 APLICACIONES PRACTICAS.....	18
2.8.1 Dr. Roger Williams (FDA).....	18
<b>3. REUNIÓN CON EL COMITÉ DIRECTIVO (AD-HOC) DE LA CONFERENCIA PANAMERICANA SOME ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA EN LAS AMÉRICAS</b> .....	<b>21</b>
<b>4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....	<b>23</b>

<b>ANEXO A: CRITERIOS PROPUESTOS PARA LA SELECCION DE METODOLOGIAS PARA LA EVALUACION DE LA BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS GENERICOS .....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXO B: LISTAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y DE FORMAS FARMACEUTICAS CON PROBLEMAS POTENCIALES DE BIOEQUIVALENCIA ACTUALMENTE EN ESTUDIO O PROPUESTAS DURANTE LA REUNION.....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXO C: AGENDA .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXO D LISTA DE PARTICIPANTES .....</b>	<b>35</b>



## INTRODUCCION

---

En Caracas, Venezuela, del 13 al 15 de enero de 1999, se realizó una Reunión de Consulta de Expertos en Bioequivalencia de Productos Farmacéuticos con el objetivo de elaborar una guía para orientar a las autoridades gubernamentales, a la industria farmacéutica y a las universidades, con respecto a la realización de estudios de bioequivalencia (BE) de productos farmacéuticos, indicando prioridades y formas de implementación. Se contó con la participación de expertos en la materia de diferentes países de la Región (anexo D).

Actuó como moderador de la Reunión el Dr. Enrique Fefer, Coordinador del Programa de Medicamentos esenciales y Tecnología de la Organización Panamericana de la Salud.

La apertura de la reunión la efectuó el Dr. Isaias D. Gutierrez, representante de la OPS/OMS en Venezuela, quien dio la bienvenida a los participantes augurándoles éxito en sus actividades. Hizo mención a los programas y actividades de la Organización con relación a la promoción de los medicamentos esenciales y medicamentos genéricos y al papel normativo y de contralor de [as autoridades sanitarias en los países de la Región. Señaló la importancia de esta Reunión en función a las dificultades para establecer la bioequivalencia de numerosos productos farmacéuticos, tarea esencial para desarrollar programas de medicamentos genéricos, como una forma de facilitar el acceso de todos los sectores de la población a medicamentos eficaces, seguros y de calidad reconocida. juzgó que la importancia de esta Reunión se relaciona con el papel que la Organización Mundial de la Salud esta cubriendo para facilitar el intercambio de productos mediante el establecimiento de criterios en este aspecto de la bioequivalencia y en otros relacionados.

A continuación el Dr. Enrique Fefer describió los procesos de armonización reglamentaria actualmente en marcha en diversas partes del mundo. Señaló tres aspectos generales del proceso de globalización en el área farmacéutica: la creciente desregulación y el avance de los procesos de armonización normativa, la introducción paulatina de la legislación sobre patentes con gran incidencia en el futuro sobre la introducción de productos genéricos, y la integración económica que ha permitido un mayor intercambio de productos.

Con relación al proceso de armonización normativa puntualizó la importancia de lo que se esta realizando en el ámbito de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica (ICDRA) cuya 8' Reunión se realizara en el mes de abril próximo en la ciudad de Berlín, Alemania.

Enfatizó que de acuerdo al artículo 71 de la Constitución de la OMS, esta tiene autoridad para establecer reglamentaciones y formular recomendaciones en el Area farmacéutica. En particular, la OMS desde su creación, ha realizado una serie de propuestas normativas tales como el establecimiento de las denominaciones comunes internacionales, la Farmacopea Internacional, el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos que se mueven en el Comercio Internacional, las Buenas Practicas de Manufactura, las Buenas Practicas Clínicas, las guías para el registro de medicamentos y muchas otras.

En nuestro continente existen diversos programas de integración y se ha formado varios bloques que han comenzado a actuar para armonizar criterios y reglamentaciones Farmaceuticas o han establecido acuerdos de carácter comercial que afectan a la industria

farmacéutica: TLC, ALADI, MERCOSUR, SICA, la Comunidad Andina, CARICOM, etc. Todas estos programas y actividades se proponen evitar la atomización, promover la coordinación y facilitar el comercio respetando la salud publica por medio del intercambio de medicamentos eficaces, seguros y de calidad.

Los aspectos reglamentarios que precisan ser armonizados o coordinados son los que se refieren, entre otros, a la introducción de nuevos medicamentos, especialmente de medicamentos similares y el reconocimiento mutuo de los procesos de inspección de las empresas fabricantes, así como el control de calidad de los medicamentos mediante el empleo de las buenas practicas de manufactura y la acreditación de laboratorios.

La Conferencia Panamericana sobre Armonización realizada en Washington, DC en noviembre de 1997 enfatizó la prioridad que tienen los aspectos sanitarios sobre los comerciales en el sector farmacéutico, reconoció los componentes prioritarios del proceso de armonización que sólo pueden funcionar en el marco de un creciente fortalecimiento de las agencias reguladoras, a indicó la conveniencia de la incorporación de nuestros países alas discusiones de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). En la indicada Conferencia se dio señalada importancia a la necesidad de facilitar las comunicaciones entre las autoridades sanitarias y de comercio para evitar el establecimiento de políticas erróneas para el sector farmacéutico, y como una manera de mantener los procesos de armonización de una manera mas coherente y articulada. Como resultado de la Conferencia se decidió establecer un Foro Hemisférico que permitirá continuar las actividades de armonización. En los próximos dos días se reunirá un Grupo de Consulta para el "establecimiento del Comité Directivo de la Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmaceutica, con el cual se realizara una Reunión de los dos grupos al final de esta Reunión tal como esta previsto en la agenda.

## 1. SITUACION ACTUAL

---

### 1.1 RECOMENDACIONES DE LA OMS SOBRE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

#### 1.1.1 Dr. Juhana Idänpään-Heikkilä (OMS)

El Dr. Juhana Idänpään-Heikkilä, Director de la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas (Drug Management and Policies) de la organización Mundial de la Salud, describió las recomendaciones de la OMS sobre requisitos necesarios para establecer la intercambiabilidad de productos farmacéuticos provenientes de múltiples fuentes (genéricos). Las mismas tienen como propósito asegurar dicha intercambiabilidad para asegurar su eficacia y seguridad mediante la realización, cuando sea necesario, de estudios in vivo en el caso de principios activos y formulaciones con problemas de biodisponibilidad, con márgenes terapéuticos estrechos o con ventanas terapéuticas pequeñas, con problemas de seguridad para el tratamiento de enfermedades serias. Se trata de estudios comparativos de biodisponibilidad, de estudios farmacodinámicos en humanos o de ensayos clínicos. Finalmente el documento menciona a los ensayos in vitro, en particular el ensayo de disolución. El Dr. Idanpaan-Heikkila indicó que estos ensayos solo son aceptables en casos especiales o limitados y si se obtienen datos mas amplios sobre la permeabilidad de los principios activos. Mencionó los casos de formas farmacéuticas y principios activos en que, de acuerdo al documento de la OMS, pueden obviarse las pruebas de bioequivalencia. En el Apéndice I del documento "Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability" de la publicación "Quality Assurance of Pharmaceuticals", Volume I, de la OMS, se incluyen los requisitos en algunos países (Canadá, Alemania, Estados Unidos) para la realización de estudios de bioequivalencia de determinados principios activos en formas farmacéuticas específicas y el capítulo 3 describe detalladamente las condiciones que deben cumplirse durante la realización de los ensayos en seres humanos.

En el periodo de preguntas el Dr. Salomón Stavchansky, Profesor de Ciencias Farmaceuticas de la Universidad de Texas en Austin, expresó su opinión favorable a una actitud mas flexible en cuanto al empleo del ensayo de disolución, teniendo en cuenta no solamente factores científicos y técnicos sino también el alto costo de los estudios in vivo, así como la necesidad de reducir el riesgo implícito del empleo de personas en los ensayos clínicos. Por otra parte, deben tomarse en cuenta las correlaciones in vitro-in vivo. Debe recordarse que el empleo de los medicamentos genéricos no solamente se debe a razones comerciales de las empresas Farmaceuticas sino que constituye también un medio para facilitar el acceso a los medicamentos a sectores mas amplios de la población. El Dr. Idanpaan-Heikkila aceptó que existen sustancias susceptibles de estudiarse por métodos in vitro, pero tiene dudas en aceptarlos en general, porque debe evitarse el empleo de dobles estándares creyendo que eso es lo que puede ocurrir si se acepta el ensayo de disolución como una demostración de bioequivalencia.

Con respecto a la situación de los medicamentos genéricos que ya se encuentran circulando en el mercado de numerosos países, el Dr. Idanpaan-Heikkila manifestó que en principio, debe aceptarse que continúen utilizándose aunque dependiendo de la valoración de los riesgos sanitarios que puedan presentarse.

## **1.2 ESTUDIOS DE BE: PLANTEAMIENTOS TECNICO/CIENTIFICOS ,**

### **1.2.1 Dr. Roger Williams (FDA)**

Entrando en la fase operativa de la Reunión, el Dr. Roger Williams, Subdirector del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), describió el desarrollo de normas técnicas (aproximadamente 40) en el ámbito de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) como forma de armonizar entre los países participantes (Estados Unidos, Unión Europea y Japón) los requisitos para la evaluación y aprobación de nuevos medicamentos. La ICH ha aceptado que la bioequivalencia de los medicamentos genéricos es un tema muy importante pero no ha establecido los requisitos mínimos que han quedado a cargo de la Organización Mundial de la Salud que dio a conocer en 1996 unas recomendaciones detalladas. Explicó que el CDER es el componente de la FDA donde se elaboran o preparan las normas, guías o recomendaciones que deben seguirse al prepararse las solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos incluyendo los medicamentos genéricos o sea aquellos que pueden incorporarse al mercado una vez vencida la patente que protege a los medicamentos innovadores.

## **1.3 APLICACIONES EN LA REGIÓN DE LAS AMERICAS**

### **1.3.1 Dr. Alfredo R. Sancho (Estados Unidos)**

El Dr. Alfredo R. Sancho, farmacólogo clínico, evaluado de farmacocinética del indicado Centro (CDER) describió los procesos de evaluación de solicitudes de medicamentos en su organización, enfocando en primer lugar, los requisitos y los procedimientos para la aprobación de nuevos medicamentos (nuevas entidades químicas, nuevas formas Farmaceuticas de principios activos ya existentes en el mercado, nuevas indicaciones terapéuticas, etc.) y, en particular, la evaluación de la biodisponibilidad de los principios activos a partir de las formulaciones y formas Farmaceuticas.

### **1.3.2 Dr. Norman J. Pound (Canada)**

El Dr. Norman J. Pound, Director de la División de Evaluación Biofarmacéutica de la Dirección de Productos Terapéuticos (Therapeutic Products Directorate) de Canadá, se refirió a la situación planteada en su país con motivo de la enmienda de la legislación sobre patentes realizada en 1992, que restauró la protección patentaria a los medicamentos innovadores, eliminando el derecho a licencias obligatorias, modificando sustancialmente de esa manera, la introducción de medicamentos genéricos al mercado canadiense. Describió el procedimiento de registro abreviado de estos medicamentos y la demostración de

bioequivalencia en función de la reglamentación aprobada en 1995. Indicó que se puede acceder a esta información vía Internet. Existen siete categorías de medicamentos genéricos pero todavía no hay guías o recomendaciones. El ensayo de disolución es empleado en Canada como un procedimiento de control de calidad que permite verificar el mantenimiento de la integridad de la formulación.

### **1.3.3 Dra. Luz S. Ospina de Nigrinis (Colombia)**

La Dra. Luz S. Ospina de Nigrinis, Profesora del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en Bogotá, se refirió a la situación en Colombia con relación a la aprobación de medicamentos genéricos y los estudios de bioequivalencia. Manifesto que Colombia es un país que no ha sido ajeno a los problemas planteados por la intercambiabilidad de medicamentos, ya sean genéricos o de marca, to que ha ocurrido sin que se tenga certeza sobre la biodisponibilidad comparativa entre ellos. Se han reportado casos de ineficacia terapéutica de medicamentos que se utilizaban indistintamente, to que puede ser crítico en algunas situaciones clínicas. Esto constituye también un problema importante en el suministro de medicamentos esenciales definidos por el Sistema General de Seguridad Social, y en el suministro de los medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud, así como por la libre importación de materias primas y de medicamentos de cualquier procedencia como resultado de la apertura económica y la globalización comercial. El desconocimiento del tema ha creado muchos cuestionamientos. En Colombia se han llevado a cabo estudios en las Facultades de Farmacia de la Universidad Nacional y de la Universidad de Antioquia pero [as mismas carecen de capacidad instalada para responder a [as necesidades potenciales de la industria. Uno de los laboratorios de producción farmacéutica nacional dispone de infraestructura necesaria, pero esta situación claramente refleja un déficit que debe subsanarse.

El Decreto N° 677 de 1995, que reglamentó el régimen de vigilancia sanitaria de los medicamentos y otros productos farmacéuticos, establece que deben presentarse los resultados de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para los productos definidos por el INVIMA, la agencia gubernamental de vigilancia sanitaria. La Comisión Revisora de Productos Farmacéuticos debe emitir un dictamen basado en los parámetros que establezca la agencia. El INVIMA ha definido el listado de grupos farmacéuticos y formas Farmaceuticas para las que se exigirán estudios de biodisponibilidad, incluyendo tabletas y cápsulas de liberación programada, nuevas formas Farmaceuticas diferentes a las previamente aceptadas, líquidos orales de liberación programada, y formas Farmaceuticas para ser administradas por otras vías (piel, mucosa, etc.) para efectos sistémicos, y parenterales de liberación prolongada (implantes), de antiepilépticos y litio, inmunosupresores, digitálicos y otros inotrópicos, teofilina y sus sales, antiarrítmicos, anticoagulantes, antineoplásicos y otros, que a juicio de la Comisión Revisora por su margen terapéutico estrecho y características farmacocinéticas, deban ser incluidos. La Comisión Revisora determinará, asimismo, los casos en que se requerirán estudios de bioequivalencia. Aunque el régimen se encuentra vigente desde 1995 se ha extendido el plazo de aplicación hasta enero del año 2000 para la adecuación de la industria alas Buenas Prácticas de Manufactura, después de lo cual se podrá tener certeza que los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia se realizan sobre productos de calidad adecuada.

### **1.3.4 Dr. Aquiles Arancibia (Chile)**

La Dra. Rosario D'Alessio, en representación del Dr. Aquiles Arancibia de la Universidad de Chile quien no pudo asistir a la Reunión por problemas personales de último momento, dio lectura al trabajo preparado por este. Los estudios de biodisponibilidad no han sido, hasta ahora, un requisito para el registro de productos farmacéuticos en Chile, aunque se solicitan para el registro de medicamentos a base de principios activos no previamente utilizados en el país, debiendo incorporarse información sobre sus características farmacocinéticas incluyendo datos sobre su biodisponibilidad. En el caso de productos "no innovadores", ya sean genéricos o de marca, no se exigen pruebas in vivo para demostrar la bioequivalencia con productos existentes en el mercado, pero se requiere, generalmente, el ensayo de disolución. El Decreto Supremo N° 1876 de 1995 reglamentó el sistema nacional de control de productos farmacéuticos reemplazando al vigente desde 1981. El mismo incorporó el requisito de biodisponibilidad determinando que el Instituto de Salud Pública sea el encargado de evaluar la eficacia y la calidad de los productos farmacéuticos en cualquiera de las etapas de elaboración, distribución y expendio. Una Comisión integrada por expertos del sector académico y de la agencia de control ha elaborado un documento técnico preliminar que define los requisitos para los estudios de biodisponibilidad. La Comisión ha estimado que era necesario establecer criterios para definir una lista de principios activos que se empleen en productos comercializados en Chile para los que se exigirá, en el corto plazo, la realización de estudios de bioequivalencia, los criterios que se han basado en datos de la literatura científica, la información clínica disponible y las normas de la FDA de los Estados Unidos y de la Unión Europea, así como la experiencia acumulada en el Instituto de Salud Pública. Se ha preparado una lista preliminar tomando como criterio básico la selección de principios activos para los que su biodisponibilidad constituye un factor crítico para determinar su eficacia terapéutica. El Instituto de Salud Pública establecerá en 1999 las normas legales y los procedimientos técnicos para ejecutar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, para la evaluación y autorización. Desde 1970 el Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile, ha desarrollado actividades académicas en el área de la biofarmacia y la farmacocinética, traducidas en 200 trabajos de investigación publicados en revistas nacionales e internacionales, y en el dictado de cursos y seminarios internacionales y nacionales. El Centro de Desarrollo en Tecnología Farmacéutica (CEDETEF) de la mencionada Facultad fue creado en 1993 con el fin de estimular la relación universidad-industria mediante trabajos específicos. La mayor demanda se refiere a estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Otras instituciones académicas han iniciado actividades en esta área.

### **1.3.5 Dra. Helgi Jung Cook (México)**

A continuación la Dra. Helgi Jung Cook, Jefe del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México informó sobre lo que ocurre en su país en el área de los estudios de bioequivalencia. Debe tomarse en cuenta que hasta el año 1990 no había ley de patentes para los medicamentos. De acuerdo a la Ley General de Salud los medicamentos deben identificarse por su denominación genérica y comercial. Cuando los medicamentos se receten por su marca, esta deberá respetarse. El mercado está constituido por medicamentos de marca pero el Instituto Mexicano del Seguro Social posee un formulario de medicamentos genéricos sin que se hayan realizado las pruebas de bioequivalencia. A partir de

1997 se han elaborado guías para la realización de ensayos de disolución, estudios clínicos, estudios de bioequivalencia y para la realización de análisis en fluidos biológicos, trabajos que se realizaron por Grupos de Expertos y con la participación de los colegios representativos profesionales, la industria Farmaceutica y representantes oficiales. En marzo de 1998 se publicó una primera versión del catalogo de medicamentos genéricos intercambiables determinando los medicamentos que requerirán estudios de bioequivalencia por su margen terapéutico estrecho, por su empleo en enfermedades graves, por presentar problemas de biodisponibilidad, propiedades físicoquímicas adversas, o por estar formulados en formas de liberación prolongada o para ser administrados típicamente para use sistémico, incluyendo además, asociaciones y los antibióticos en formas sólidas y en suspensión. En ese mismo mes de marzo de 1998, por otra disposición legal se realizó una convocatoria para la inscripción de personas o instituciones que quisiesen operar como terceros autorizados en la realización de todos los tipos de pruebas de bioequivalencia. En agosto del mismo año se publicó el catalogo de medicamentos intercambiables y el listado de terceros autorizados en número de seis.

### **1.3.6 Dra. Vilma A. Turner (Panamá)**

La Dra. Vilma A. Turner, Profesora Titular de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Panamá, presentó informaciones sobre Panamá. Entre 1975 y 1980 se desarrolló en este país, con el auspicio de la OEA, un Proyecto Regional de Valoraciones Biofarmacéuticas en cuyo marco se realizaron estudios de biodisponibilidad y de disolución de medicamentos. Como resultado de este proyecto se implementó en Panamá la prueba de disolución, como requerimiento oficial para el registro sanitario de productos. La legislación vigente no contempla específicamente el requisito de presentación de datos de biodisponibilidad o de bioequivalencia, limitándose a exigir la presentación de documentación sobre "métodos aceptados por el laboratorio para comprobar la pureza y actividad terapéutica" exigiéndose, por dicha razón, estudios farmacológicos y clínicos de medicamentos nuevos no descritos en la Farmacopea. Parece imprescindible que se realice una evaluación de los productos existentes en el mercado, con el fin de determinar que productos deberán someterse a pruebas de equivalencia, considerando la Dra. Turner que aproximadamente serían 39 medicamentos utilizados en enfermedades críticas. Se ha constituido recientemente una Comisión de Bioequivalencia, pero Panamá debe ampliar considerablemente la infraestructura, incluyendo materiales y equipos, para la realización de los mismos y contemplar la implementación de otras actividades de vigilancia sanitaria necesarias para la utilización de medicamentos genéricos.

### **1.3.7 Dra. Silvia S. Giarcovich - Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR)**

La Dra. Silvia S. Giarcovich, en representación de ALIFAR, opinó que la biodisponibilidad y la bioequivalencia es sólo un aspecto del problema de los medicamentos. A su juicio, la marca constituye el criterio de calidad. Existen en el mercado numerosos productos similares que circulan desde hace mucho tiempo, sin pruebas de bioequivalencia entre ellos sin que se hayan presentado problemas clínicos. Por esa razón, ideben eliminarse del mercado siendo similares pero no necesariamente bioequivalentes? Considera que el criterio que debe adoptarse es el de riesgo sanitario y, por consiguiente, debe prepararse un listado de principios activos y formas Farmaceuticas basado en este riesgo sanitario y comenzar realizando pruebas con los

medicamentos de alto riesgo medico. Existe, por otra parte, el problema de la selección de los productos de referencia. Todo esto debe ser resuelto por las autoridades nacionales de control de medicamentos.

### **1.3.8 Dra. Liliana Otero - Federación Latinoamericana de la Industria Farmaceutica (FIFARMA)**

La Dra.Liliana Otero, en nombre de FIFARMA, consideró que no deben y no existen diferencias en las medidas que deben tomarse en el largo plazo con respecto a la armonización de las reglamentaciones Farmaceuticas, no estando, por to tanto, el problema de la bioequivalencia fuera de cuestión porque forma parte de la evaluación de eficacia y de inocuidad de los medicamentos similares. En su opinión deben separarse los aspectos técnicos de los políticos, suprimiendo del vocabulario tres palabras: marcas, genéricos y patentes. Los estudios de bioequivalencia son estudios clínicos que ya se realizan en nuestros países.

A continuación se realizó un intercambio de ideas mediante preguntas y respuestas de los oradores anteriores centrado en algunas características especificas de los procedimientos de aprobación de medicamentos genéricos en los diferentes países, incluyendo opiniones sobre el valor de la prueba de disolución, la acreditación de terceros autorizados como ocurre en México, la clasificación de los principios activos basados en datos de disolución y permeabilidad, y la incorporación de principios activos y formulaciones en la Farmacopea de los Estados Unidos con el consiguiente valor de la prueba de disolución en sus monografías y las pruebas de correlación in vitro-in vivo.

## 2. PRESENTACIONES

---

### 2.1 IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

#### 2.1.1 Dra. Elizabeth Rodriguez de Sanabria, Universidad Central de Venezuela

La Dra. Elizabeth Rodriguez de Sanabria, Profesora de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, autora de "Las normas de biodisponibilidad/bioequivalencia en los países panamericanos: situación actual, dificultades para su puesta en practica y estrategias para iniciar a optimizar su implementación sistemática", incorporado como documento de trabajo para esta Reunión, realizó una presentación comentada del mismo que se refiere a los requisitos y alas condiciones que deben cumplir los estudios in vivo. Presentó diversos ejemplos relacionados con los factores que afectan la disponibilidad de los principios activos en diversas formulaciones y analizó los cases en que deben exigirse pruebas in vivo. Analizó las correlaciones in vitro-in vivo. Se refirió a los diferentes planteamientos de los sectores involucrados (autoridades sanitarias, empresas farmacéuticas de investigación, empresas Farmaceuticas no innovadoras instaladas en países desarrollados y en vías de desarrollo). A su juicio considera que las recomendaciones de la OMS (1996) constituyen un buen punto de partida para la armonización de criterios sobre la materia, tarea que es inaplazable. Considera que es importante que se incluyan algunas alternativas Farmaceuticas como susceptibles de incorporarse al concepto de bioequivalencia como puede ser el caso de comprimidos y cápsulas orales. Plantea la situación en nuestros países dado que la industria Farmaceutica local no se ha visto todavía, en términos generales, en la necesidad de desarrollar investigaciones y que no existe aun gran desarrollo de las organizaciones privadas de terceros que realicen todos o algunas fases de la investigación preclínica y clínica, incluyendo la biodisponibilidad y la bioequivalencia.

La disertante explicó que los ejemplos presentados fueron tornados de la bibliografía existente, aunque se han realizado algunos estudios en Venezuela para algunas empresas transnacionales. Recalcó que en Venezuela se carece de tradición en materia de ensayos clínicos. Se realizaron otras preguntas intercambiando los participantes opiniones sobre la importancia relativa de las pruebas de disolución y las realizadas en seres humanos y sobre la necesidad de asegurar la calidad de los productos sometidos a estudio mediante la verificación del cumplimiento de las normas sobre buenas prácticas de manufactura y otras acciones que deben integrarse al sistema de garantía de calidad de las empresas Farmaceuticas.

### 2.2 DISOLUCIÓN/OTROS ESTUDIOS

*Disolución para evaluar BE (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico)*

*Disolución para aprobación de lotes/control de calidad*

*Otras especificaciones de Control de Calidad/Asuntos Farmacopéicos*

### **2.2.1 Dr. Roger Williams (FDA)**

El Dr. R. Williams enfocó a continuación el sistema de aprobación de medicamentos genéricos en los Estados Unidos en relación a las exigencias sobre las características fisicoquímicas de los principios activos, refiriéndose a la necesidad de enfatizar la calidad durante el proceso para analizar la relación entre equivalencia farmacéutica y bioequivalencia. Consideró que las acciones futuras deben orientarse hacia el mayor empleo de las pruebas in vitro para reconocer la bioequivalencia de muchos medicamentos. Describió el "Orange Book" de la Food and Drug Administration que contiene los productos farmacéuticos que esta administración considera o clasifica con diversos grados de similaridad, bioequivalencia o inequivalencia y, por lo tanto, susceptibles o no de intercambiabilidad en los diferentes sistemas de salud. Mencionó algunos productos que por su complicación (recombinantes, suplementos dietarios, medicamentos herbarios, asociaciones de principios activos, etc.) no se han incorporado todavía. Analizó el caso de las modificaciones que se introducen a productos innovadores después de su comercialización inicial y las exigencias que deben cumplirse en esos casos en materia de uniformidad de lotes y bioequivalencia de los productos resultantes. Algunos cambios son de menor cuantía, muchas veces menores que los que ocurren en la forma de utilizar los medicamentos. Aceptó que deben estudiarse algunos tipos de alternativas Farmaceuticas que pueden llegar a considerarse como bioequivalentes para determinados productos, pero esto depende de la realización efectiva de las pruebas correspondientes.

### **2.2.2 Lic. Edwin Ramos (FDA)**

A continuación el Lic. Edwin Ramos explicó el procedimiento que dicha organización emplea para evaluar los datos físico-químicos y galénicos que se presentan para solicitar la aprobación de nuevos medicamentos genéricos. En especial se refirió a los requisitos farmacopéicos o similares que deben cumplir los ingredientes activos, otros componentes de la formulación (excipientes), y los productos terminados así como los materiales de envase y etiquetado con respecto a su caracterización, identificación y estabilidad y, especialmente, con relación a su bioequivalencia con el producto utilizado como referente. Respecto al ensayo de disolución, que se emplea principalmente como procedimiento de control de calidad para la liberación de lotes de producción, señaló su utilidad y los factores que deben considerarse como perjudiciales para estimar la confiabilidad del ensayo. No hay ninguna duda que el ensayo de disolución sirve eficientemente como método para determinar la uniformidad entre lotes, pero su valor en la determinación de la bioequivalencia depende de su correlación con ensayos in vivo, mientras que es válido para determinar la correlación entre lotes si se estima la variabilidad aceptable entre ellos. Esto tiene relación con los datos que se requieren para la aprobación de modificaciones posteriores a la aprobación inicial de un medicamento genérico que se tramitan en la FDA (SUPAC-IR) con motivo de cambios del lugar de producción, de equipos, etc. La FDA clasifica tales modificaciones en tres niveles. En el primero de ellos se incluyen todas aquellas modificaciones que no tienen impacto sobre la biodisponibilidad del medicamento. En el segundo nivel se incluyen todos aquellos casos en los que las modificaciones pueden causar un impacto significativo (SCB) y en el tercer nivel se incorporan todos aquellos casos en que es necesaria la realización de ensayos in vivo para demostrar nuevamente la bioequivalencia con el producto de referencia.

Entre los factores que pueden afectar la biodisponibilidad de un medicamento y, por consiguiente su bioequivalencia con otros, mencionó las propiedades físicas de los principios activos y excipientes, las técnicas de manufactura o factores del proceso de producción, la metodología del ensayo de disolución y el empleo de especificaciones inapropiadas de calidad. Debe recordarse que las especificaciones constituyen algo así como un contrato que vincula al productor con la FDA, ya que sirven para confirmar la calidad del producto farmacéutico. Se preparan desde el momento que se sintetiza o aísla el principio activo o, en el caso de los medicamentos genéricos, se determinan los diferentes componentes de la formulación en los estudios de preformulación. Constituyen parámetros que sirven para controlar el proceso de fabricación y asegurar la uniformidad de los diferentes lotes de producción e incluyen propiedades organolépticas, químicas y microbiológicas. Indicó que existe alguna relación entre disolución y factores que determinan la estabilidad de un producto farmacéutico tal como el tipo de material de empaque o envase, su porosidad y la incorporación consiguiente de humedad así como otros factores externos. Aunque resulta difícil diseñar experimentalmente condiciones similares a las fisiológicas durante el ensayo de disolución, el mismo sirve para determinar cuando será necesario requerir el estudio in vivo. Asimismo, la determinación del perfil de disolución sirve como elemento (waiver) para excusar la realización de estudios in vivo.

El Lic. Ramos describió después el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica actualmente en desarrollo en la Food and Drug Administration, que definiendo las características de solubilidad y permeabilidad, permite desarrollar las especificaciones para el ensayo de disolución y, también, predecir correlaciones in vivo-in vitro. Se emplea para formas farmacéuticas sólidas de medicamentos por vía oral de entrega inmediata. Se definen cuatro clases:

*Clase I: alta solubilidad y alta permeabilidad (propranolol, metoprolol)*

*Clase II: baja solubilidad y alta permeabilidad (naproxen, piroxicam)*

*Clase III: alta solubilidad y baja permeabilidad (ranitidina, atenolol)*

*Clase IV: baja solubilidad y baja permeabilidad (furosemida, hidroclorotiazida)*

En el primer caso una correlación in vivo-in vitro pudiera no ser posible debido a que factores fisiológicos podrían controlar la absorción en lugar de las características de la dosificación, aunque estos últimos facilitarían una absorción óptima. En las Clases II y III la solubilidad y la permeabilidad constituyen factores limitantes que pueden afectar la absorción y la biodisponibilidad de manera significativa, dejándola dependiente de las características de la formulación, determinando problemas de bioequivalencia. Para disminuir tales efectos pueden emplearse procedimientos tecnológicos como la micronización, la incorporación de agentes de superficie (surfactantes), o la utilización de emulsiones o microemulsiones a otros agentes que modifiquen la actividad metabólica. En la última clase aparecen factores que hacen muy improbable tal correlación. Esta última clase constituye, en realidad, la excepción y los principios activos de este tipo requieren casi siempre estudios in vivo.

Los estudios de correlación in vitro-in vivo se justifican cuando la disolución en las vías gastrointestinales limita marcadamente la absorción y el ensayo de disolución refleja las condiciones del proceso de disolución in vivo. Por dicha razón, las especificaciones del ensayo deben estar basadas en comparaciones entre ambos procesos, los datos de estabilidad del producto y la relevancia fisiológica de la composición del medio de disolución a emplear. Las especificaciones del ensayo (composición del medio, velocidad de agitación, volumen, pH, temperatura, etc.) deben así determinarse cuando existen condiciones que limitan la absorción por causa de la disolución o permeabilidad. Existen, además, factores fisiológicos que imposibilitan muchas veces el establecimiento de correlaciones tales como el vaciado gástrico, la viscosidad del contenido estomacal, la edad, el estado de salud y otros factores individuales así como el tipo de alimentación, etc. de los pacientes.

La determinación de la solubilidad debe realizarse en un volumen de buffer con pH ajustado entre 1 y 8 menor o igual a 250 ml empleando la mayor dosis del principio activo estando esto relacionado con el volumen gástrico. En cuanto a la determinación de la permeabilidad pueden emplearse varios métodos alternativos tales como el coeficiente de partición agua/aceite, cultivos celulares, la perfusión in situ en ratas o in vitro y pruebas en humanos. Los principios activos con alta permeabilidad son aquellos que poseen una absorción superior al 90% en ausencia de inestabilidad luminal.

En el periodo de preguntas, el Dr. Williams aclaró que el Sistema se encuentra todavía en elaboración y estudio y no constituye aún un proceso que se aplica en la evaluación de los medicamentos genéricos. Señaló, sin embargo, que el productor o peticionante (sponsor) es el que debe presentar los datos que justifiquen la ubicación de un principio activo en una clase determinada. Todavía no está definido si un segundo productor o peticionante puede utilizar la clasificación previa de un principio activo para solicitar la aprobación de otro medicamento genérico, porque esto depende de poder compartir o no los datos de solubilidad y permeabilidad obtenidos durante el desarrollo del primer producto, aunque hay que tomar en cuenta que muchos de estos datos provienen del sector académico y no necesariamente de la industria Farmaceutica.

## **2.3 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/BIOEQUIVALENCIA**

*Temas generales y enfoques*

*Aspectos específicos*

### **2.3.1 Dr. Alfredo Sancho (FDA)**

El Dr. Alfredo Sancho describió a continuación las características que se exigen en los Estados Unidos para la realización de los estudios in vivo y los procedimientos de evaluación que emplea su agencia describiendo el diseño de los estudios en seres humanos, el análisis estadístico de los resultados (AUC, T<sub>max</sub> y C<sub>max</sub>), y los métodos bioanalíticos a emplearse y su relación con las pruebas de disolución. El diseño del estudio puede estar basado en un estudio cruzado con tiempo suficiente para la eliminación del fármaco (washout), o un diseño paralelo para principios activos con una vida media larga, en el primer caso, para eliminar las diferencias que pueden originarse por el empleo de individuos con diferencias apreciables en

la absorción, metabolismo y excreción del principio activo. Analizó las pruebas sobre medicamentos de liberación controlada en los que se exige pruebas similares a los de liberación convencional tales como pruebas con dosis individuales y en ayunas y con alimentos y, además, estudios con dosis múltiples y en situación de equilibrio "steady state" para las concentraciones o potencias mas altas del producto farmacéutico. Mencionó otros casos especiales tales como principios activos quirales y los estudios de bioequivalencia individual. Describió las características que deben cumplir las personas que participan en los estudios (voluntarios sanos, pacientes o grupos particulares como mujeres, niños y ancianos). Concordó que la prueba de disolución no constituye una prueba definitiva de bioequivalencia sino solamente un indicador, especialmente si se trata de un medicamento de rápida disolución, en cuyo caso, se puede suponer que tienen un perfil similar de absorción. En este punto el Dr. Norman J. Pound (Canada) no estuvo totalmente de acuerdo y el Dr. S. Stavchansky manifestó su reserva enfatizando la importancia de los estudios biofarmacéuticos relacionados con la permeabilidad de los principios activos. El Dr. Sancho mencionó algunos casos en que se puede exceptuar la realización de estudios in vivo para los cuales se puede solicitar tal excepción (waiver).

En relación a las modificaciones que se aprueban con posterioridad a la aprobación inicial de un medicamento genérico (SUPAC), indicó que el motivo de los requisitos es asegurar el mantenimiento de la eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos proveyendo, al mismo tiempo, cierta flexibilidad al tramite reglamentario. Los fabricantes pueden, de esta manera, realizar cambios en la composición de los productos, en el lugar de la fabricación, y en el empleo de equipos y procesos sin previa aprobación, requiriéndose solamente informes anuales debidamente documentados que justifiquen los cambios. El CDER/FDA ha producido algunos documentos con vigencia reglamentaria como el caso de los medicamentos de liberación convencional, semisólidos y de liberación modificada, y tiene en estudio otros casos como medicamentos de liberación transdermal, principios activos a granel y soluciones acuosas estériles.

En el periodo de preguntas se discutió sobre el empleo de otras muestras biológicas no convencionales como la saliva que, en principio, no se considera aceptable, sobre las diferencias de resultados experimentales, su evaluación estadística y los limites de confianza de los estudios, el caso de los principios activos con biodisponibilidad no lineal, con márgenes terapéuticos estrechos, y sobre las características de las personas que participan en los estudios, enfatizándose que al respecto, existe una diferencia entre los estudios de biodisponibilidad y los de bioequivalencia.

## **2.4 PRIORIZACION/SELECCION DE PRODUCTOS PARA LOS ESTUDIOS DE BE**

### **2.4.1 Dr. Leopoldo Landaeta V. (Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, Venezuela)**

El Dr. Leopoldo Landaeta V. disertó sobre la selección de productos para los estudios de bioequivalencia. En primer término consideró que como normas deben ser científicamente

las más correctas, resulta indispensable tomar en cuenta la situación real en cada país priorizando los casos más importantes dada la imposibilidad de aplicar la norma a todo el universo de productos. Qué productos deben someterse a los estudios de bioequivalencia? En el caso de productos nuevos, debe determinarse la bioequivalencia entre la formulación empleada en las investigaciones clínicas y la empleada en la comercialización. En el caso de productos ya conocidos, deberían iniciarse los estudios en aquellos medicamentos en que existe un alto riesgo sanitario de mortalidad o morbilidad (hospitalización y su prolongación, incapacidad severa y/o permanente, posibilidad de producir cáncer o anomalías congénitas). Los criterios de selección deben desarrollarse tomando grupos fármaco-terapéuticos, tamizándolos por razones técnicas y por su presencia en el registro de cada país. Deben adoptarse criterios que permitan obviar la presentación de evidencias de bioequivalencia en función de las características de [as diversas formas Farmaceuticas y la existencia de propiedades físicoquímicas, biológicas y galénicas. Sobre esta base, el grupo o comisión encargada en Venezuela, ha presentado un proyecto de norma que ha sido consensuado con representantes de la agencia de control, de la industria y de la universidad. Se han incorporado criterios amplios con disposiciones transitorias, a ser aplicadas a los productos existentes en el mercado y con aplicación inmediata para los productos nuevos para facilitar su implementación. Se esta definiendo un listado de medicamentos para el que se establecerá un plazo determinado para la realización de los estudios de bioequivalencia. Subsiste el caso de productos clínicamente no comparables con el producto de referencia y falta resolver el problema de calidad de algunos productos que circulan en el mercado venezolano.

A continuación se originó un debate sobre los medicamentos que deberían someterse a estudios. El Dr. Stavchansky propuso una lista y sugirió que se evite el use de métodos analíticos sofisticados ya que ello sólo serviría para colocar obstáculos al desarrollo de los programas de evaluación de medicamentos genéricos. Se debe enfatizar que corresponde a la industria realizar los estudios para validar la incorporación o la continuidad de sus productos en el mercado, excepto en los casos en que exista una necesidad sanitaria para su introducción o permanencia en los que habría un interés de las autoridades sanitarias. La Dra. Silvia S. Giarcovich (ALIFAR) mencionó el proyecto de programa en discusión en Argentina, en el que se ha elaborado un cronograma para la realización de estudios basado en los criterios de riesgo sanitario propuestos por la OMS. Se analizó, asimismo, como y dónde deben realizarse los estudios, teniendo en cuenta que en los Estados Unidos se iniciaron en centros académicos pero actualmente son realizados por empresas contratadas (CRO). El anexo B contiene las listas propuestas por los diferentes participantes.

## **2.5 SELECCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA**

### **2.5.1 Dr. Juhana Idänpään-Heikkilä (OMS)**

El Dr. Idänpään-Heikkilä presentó a continuación algunos datos sobre los estudios realizados por la OMS para seleccionar los productos de referencia en los estudios de bioequivalencia in vivo, enfatizando, que en relación a la necesidad de realizarlos, se debe evitar la repetición de estudios similares para to que la utilización de un único producto de referencia podría ser útil. La selección de un producto de referencia puede encontrar

dificultades basadas en la dificultad de definir al innovador o de utilizar preferentemente al líder del mercado, o sea al producto con más amplia venta y disponibilidad. Debe tenerse en cuenta que una empresa Farmaceutica de investigación (innovadora) produce generalmente el mismo producto en varios países. Sin embargo, debe considerarse que no siempre son iguales o equiparables en formulación los productos de una misma empresa transnacional en diversos países, ya sea por razones de disponibilidad de ingredientes o aun por razones reglamentarias. En el caso de productos antiguos (muchas veces, medicamentos incluidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS) ocurre que no se ajustan a los requerimientos actualizados. El Dr. Idänpään Heikkilä describió un árbol de decisión para la selección de un comparador basado en sus datos de eficacia y seguridad, su disponibilidad en el mercado local, y su status o no como líder del mercado.

### **2.5.2 Dr. Roger Williams (FDA)**

El Dr. Roger Williams discutió sobre el mismo tema analizando los problemas planteados por la globalización de los mercados en relación a los sitios de producción y su creciente consolidación en unidades mayores, to que llevaría a la utilización de estándares de origen común. Piensa que la idea de un comparador internacional presentado por el Dr. Idänpään Heikkilä sería especialmente útil para los países con escasos recursos regulatorios.

## **2.6 ESTRATEGIA PARA LA IMPLEMENTACION DE LOS ESTUDIOS**

### **2.6.1 Dr. Salomón Stavchansky (Universidad de Austin, Texas)**

El Dr. Stavchansky enfatizó la necesidad de sensibilizar a las autoridades sobre el problema de la bioequivalencia como una parte importante del papel que deben cumplir las agencias de control de los medicamentos, indicando asimismo, el papel que cumplen los farmacéuticos en los sistemas de salud y en el diseño de las políticas Farmaceuticas. El primer paso en el desarrollo de un medicamento genérico consiste en caracterizar completamente el producto innovador con el fin de establecer intervalos de confianza en la variabilidad de lotes, to que permite una mas amplia utilización del perfil de disolución del principio activo en base a los datos obtenidos a partir del producto innovador.

De acuerdo a los datos disponibles, 25% de las demostraciones de bioequivalencia se realizaron en los Estados Unidos mediante pruebas de disolución, 68% realizando estudios in vivo, y el resto mediante estudios farmacodinámicos y clínicos. Enfatizó la importancia de las correlaciones in vivo-in vitro y de los procedimientos adoptados para SUPAC como una forma de flexibilizar el reconocimiento de bioequivalencias. Durante el desarrollo de una formulación Farmaceutica es necesario realizar estudios de biodisponibilidad y disolución, estableciendo correlaciones ya que otorgan una mayor flexibilidad a la producción farmacéutica permitiendo el establecimiento de especificaciones validas de disolución. Lo mismo ocurre cuando se producen cambios posteriores a la aprobación inicial de un medicamento. Con relación a la relación dosis/solubilidad, valores cercanos o mayores a 100 preanuncian problemas relacionados con las características del principio activo, mayores de 1000 se vinculan al tamaño de las partículas y a las características del medio, mientras que

valores superiores a 3000 pueden referirse a problemas creados por los agentes de superficie y tamaños de partículas menores de 25 micrones, debiéndose, en ese caso, dar mas énfasis a los ensayos in vivo.

La clasificación de los principios activos en base a sus características de disolución y permeabilidad, permite definir el tipo de estudio a realizar, pasando de la determinación de un único dato de disolución a través del estudio de perfil de disolución a los estudios in vivo.

El mercado de medicamentos genéricos esta creciendo en valor paulatinamente debido a varias razones. Entre ellas el vencimiento de la vigencia de patentes Farmaceuticas. Se calcula que el valor del mercado estadounidense de estos medicamentos será del orden de 13.000 millones de dólares en los próximos cinco años y de 27.000 millones en diez. En 1999 vencen las patentes de varios productos (midalozam, propofol, goserelina, beclometasona, ampicilina, ketoconazol, cefotaxima y ceftazidima) con un valor de mercado cercano a los 1.457 millones de dólares. La venta de medicamentos genéricos ha crecido de 3.270 millones de dólares en 1989 a 11.700 millones en 1997, estimándose que llegara 14.580 millones en el año 2000 con 12 compañías líderes que cubren un alto porcentaje del mercado.

Con respecto a la infraestructura necesaria para la realización y evaluación de los estudios de bioequivalencia, el Dr. Stavchansky señaló en primer lugar la importancia de contar con una adecuada base reglamentaria (Buenas Practicas de Manufactura, de Laboratorio y Clínicas) como parte de un programa de monitoreo biomédico que incorpore los servicios de un Comité Asesor con participación académica de la industria y de los consumidores. Con relación al sistema de garantía de calidad se deben establecer programas adecuados de inspección y adoptar, cuando sea factible, el criterio de reconocimiento mutuo de inspecciones. Existe, por lo tanto, una problemática regulatoria en la que deben considerarse las buenas prácticas de fabricación, el entrenamiento de inspectores, por ejemplo en universidades, y los métodos para establecer la bioequivalencia en función de la situación del mercado, la calidad de los productos y el acceso de la población a los medicamentos.

La determinación de la bioequivalencia de los productos farmacéuticos deberá tomar en consideración la existencia de una infraestructura adecuada que otorgue credibilidad a los resultados. Para ello deberán tomarse en cuenta procedimientos adecuados para la selección de los sujetos o individuos participantes y los aspectos éticos relacionados, incluyendo consideraciones sobre su alimentación, diseño estadístico, procedimientos clínicos a emplearse, desarrollo adecuado de procedimientos estandarizados (SOP's) y empleo de métodos a instalaciones analíticas apropiadas. El problema del equipo analítico y los métodos que se emplean incluyendo su validación en el fluido biológico respectivo, la caracterización de metabolitos, y otros aspectos como costos, personal y su entrenamiento, portabilidad, etc. los agrupó bajo el título de problemática analítica. El diseño estadístico, incluyendo el número de sujetos participantes, la evaluación de "outliers" y otros efectos de secuencia, sujeto y periodo, forman parte de la llamada problemática estadística. Todo esto es importante con relación a la aceptabilidad y credibilidad de los estudios de bioequivalencia, debiéndose prestar atención a los desvíos potenciales y reales del protocolo, el registro y mantenimiento adecuado o no de los datos experimentales, las características correctas o no de las instalaciones y de los investigadores, y el empleo de controles analíticos seguros. Debe existir un programa de entrenamiento del personal clínico ya que se requiere la formación para que

estén igualmente capacitados en aspectos científicos y en practica clínica como ocurre en todos los casos de ensayos clínicos.

En los Estados Unidos ha crecido la participación de organizaciones dedicadas a la investigación clínica (CRO's) incluyendo estudios de bioequivalencia. Se estima que estas empresas han absorbido un mercado estimado 2.400 millones de dólares encontrándose en fase de ampliación de sus actividades, inclusive entrando en mercados de algunos países latinoamericanos. En este contexto, es importante señalar que el 66% de los recursos empleados por [as universidades norteamericanas en investigación provienen del Gobierno Federal, 22% del propio sector académico, 6% de la industria y 6% de organizaciones sin fines de lucro, alcanzando en total un valor de 30.400 millones de dólares en 1998. El financiamiento de estas investigaciones universitarias por parte de la industria, no es solamente importante por su monto, sino también porque permite la vinculación entre científicos de áreas diferentes ampliando la visión de ambos sectores.

## **2.7 EVALUACION DE PRODUCTOS GENERICOS POR LA AUTORIDAD REGULADORA**

### **2.7.1 Dr. Juhana Idänpään Heikkilä (OMS)**

El Dr. J. Idänpään Heikkilä hab1ó sobre la evaluación de los medicamentos genéricos por las autoridades reguladoras. Sin entrar en detalles técnicos mencionó que esto, como otras actividades de control, depende de una decisión política y del compromiso para ejecutarlas proporcionando recursos y apoyo. Las actividades de vigilancia sanitaria deberán estar inscritas en la legislación y reglamentación Farmaceuticas, que aunque cada vez mas generalizadas en todo el mundo, dependen de las circunstancias propias de cada país. Debe asegurarse transparencia y confiabilidad, contando para ello con procedimientos de auditoria. Cerca de un tercio de los Estados Miembros de la OMS, carecen de esto, y otro tercio tienen problemas de implementación. Es necesario incorporar a la legislación procedimientos para cobrar honorarios o para la recuperación de los gastos de evaluación y de otras actividades de control. La agencia de control debe contar con la disponibilidad de un inventario de los medicamentos disponibles en el mercado del país y esquemas especiales de acceso a las personas desprovistas de recursos, así como establecer una selección racional de medicamentos esenciales, limitando o no el número de medicamentos genéricos.

El programa regulatorio debe definir opciones o prioridades para la evaluación, realizar preferentemente la evaluación de datos de calidad, incluyendo la calidad de las materias primas debido a la variabilidad de su origen, examinar el etiquetado y los datos farmacológicos, toxicológicos y clínicos, por to menos en casos especiales, as( como la información que llegará a los médicos. Deberá realizarse una revisión periódica del registro, materializándose cuando sea necesario, con suspensiones de la producción o el retiro de productos del mercado. La OMS esta preparando un Manual con definición de los requisitos que deberán exigirse y con sugerencias de como evaluar la autorización de comercialización de medicamentos genéricos para las agencias reguladoras con recursos limitados.

En el debate posterior se discutió sobre algunos aspectos reglamentarios como el problema de las importaciones y el uso de certificaciones internacionales frente a las limitaciones de las agencias de control, la situación de los productos en comercialización, y sobre la publicidad directa a los consumidores como forma de introducir sesgos en la utilización de los medicamentos, incluyendo mala información sobre bioequivalencia e intercambiabilidad.

## **2.8 APLICACIONES PRACTICAS**

### **2.8.1 Dr. Roger Williams (FDA)**

El Dr. Williams (FDA) mencionó algunos aspectos de la experiencia en los Estados Unidos con relación a la aplicación práctica de las reglamentaciones sobre medicamentos genéricos, incluyendo el reconocimiento de la exclusividad en el mercado (3,5 6 7 años), cuando se necesitan ensayos clínicos para una nueva entidad química sin protección patentaria o una droga huérfana, extensión también requerida en algunos casos por los fabricantes de medicamentos genéricos, recordando que 70% del mercado de genéricos es detentado por empresas innovadoras. El funcionamiento de la agencia (FDA) en el área de los genéricos dado por la Ley de 1984 se ha ampliado considerablemente en todas sus variantes. Los aspectos científicos y técnicos se relacionan con todo lo discutido en esta Reunión.

El objetivo de la Legislación de 1984, conocida como enmienda Hatch-Waxman, era acelerar el proceso de aprobación de los medicamentos genéricos permitiendo el acceso al mercado de medicamentos de alta calidad y bajo costo, con el fin de reducir el costo de la atención de la salud, eliminando o reduciendo la realización de estudios innecesarios sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos y, al mismo tiempo facilitando la continuidad del desarrollo de nuevos medicamentos, mediante la creación de incentivos especiales como la ampliación del período de vigencia de las patentes, o el reconocimiento de períodos de exclusividad. La estructura de la Oficina de Medicamentos Genéricos como parte del CIDER ha permitido que el procesamiento de las solicitudes de aprobación de nuevos medicamentos genéricos alcanzara en 1997 a 797 trámites, y en 1998 a aproximadamente 902 con una mediana del tiempo de aprobación de 18 meses y una media de 22,3 meses en 1998.

Para evaluar esta legislación, se debe tomar en cuenta que publicaciones relativamente recientes muestran que del período de vigencia de una patente, se emplean aproximadamente 12 años en el desarrollo y aprobación del producto antes de su entrada al mercado, siendo alrededor de ocho años el período en que durante la vigencia de la patente se pueden recuperar crecientemente los costos de investigación, aunque posteriormente se continúan recuperando pero en forma decreciente. La legislación de 1984, al introducir modificaciones que permitían la extensión de la vigencia de las patentes y la introducción de períodos de exclusividad, mejoró el flujo de inversiones y su recuperación, facilitando al mismo tiempo la aparición de versiones genéricas de productos cuya patente hubiera expirado.

Los gastos en salud en los Estados Unidos fueron de 1.03 trillón de dólares en 1996 correspondiendo 17% a Medicare, 33% a seguros privados y 25% a pagos

directos de las personas, y solamente 14% a gastos gubernamentales. De esta suma se utilizó el 8% en productos farmacéuticos. En 1997 las ventas de la industria Farmaceutica Llegaron a 110 mil millones de dólares correspondiendo 87.000 millones alas ventas de productos bajo receta.



### **3. REUNIÓN CON EL COMITÉ DIRECTIVO (AD-HOC) DE LA CONFERENCIA PANAMERICANA SOBRE ARMONIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA EN LAS AMÉRICAS**

---

El Grupo de Expertos se reunió con el Comité Directivo (Ad-hoc) de la Conferencia Panamericana sobre Armonización de la Reglamentación Farmacéutica en las Américas, quienes se habían reunido simultáneamente en Caracas los días 14 y 15 de Enero de 1999. Se efectuó una revisión completa de las conclusiones y recomendaciones formuladas por el Grupo de Expertos realizándose algunas modificaciones que se reflejan en el texto final que figura en el presente informe.

Los siguientes participantes comentaron sobre los resultados de las deliberaciones del Grupo de Expertos en Bioequivalencia:

- Dra. Margarita Kirby, Subdirectora de Servicios Farmacéuticos y de Laboratorios de Colombia, expresó su beneplácito por el alcance y nivel de las recomendaciones formuladas por el Grupo de Expertos, indicando que ciertamente servirán de base para el desarrollo de las futuras acciones a nivel nacional en los diferentes países.
- Sr. Eduardo Tettamanzi de la Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA), se refirió a algunos aspectos de la legislación Farmacéutica en nuestros países y a los procesos de armonización, resultado de la integración de los países en bloques comerciales regionales, señalando que esta armonización no es convergente en función de las necesidades comerciales de cada uno de los mercados. Es necesario que se produzca una integración entre los bloques para evitar la utilización de criterios diferenciados en los procesos de armonización. Por esa razón, estimó muy oportuna la convocatoria de este Grupo de Expertos para discutir un tema de tal complejidad como la bioequivalencia de los productos farmacéuticos. Consideró que las actividades reglamentarias deben partir del concepto de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, la validación de los procesos de autorización de nuevas entidades químicas mediante la presentación de una adecuada documentación farmacotóxica, farmacocinética y clínica, la demostración correcta de la bioequivalencia terapéutica de productos similares y el establecimiento de un adecuado sistema de farmacovigilancia.
- Sr. Ruben Abete de la Asociación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (ALIFAR), expresó que la Reunión del Grupo de Expertos representó un aporte importante para la búsqueda de consenso en la elaboración de normas técnicas que pueden afectar substancialmente el mercado farmacéutico. La industria Farmacéutica debe, en consonancia con esto, modernizarse y actualizarse para hacer frente a estas nuevas perspectivas del mercado y de los consumidores. Señaló, en ese sentido, que lo importante es iniciar estas acciones. Estimó que el resultado de la Reunión es auspicioso para avanzar en forma conjunta.

- Dra. Helgi Jung Cook, Jefe del Departamento de Farmacia, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México expresando una opinión del sector académico estimó que este sector ha sido siempre el mas interesado en el desarrollo y aplicación del concepto de bioequivalencia de los productos farmacéuticos. La experiencia del sector académico le permitirá continuar aportando para la formulación de criterios y guías y para la realización de estudios y ensayos clínicos, y por supuesto, contribuyendo como siempre a la formación de recursos humanos.
- Dr. Francisco Jiménez, Director de Contraloría Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela expresó que como funcionario público, sanitarista y medico, podía manifestar su satisfacción por los resultados de la Reunión del Grupo de Expertos en Bioequivalencia dando su voto de confianza. En particular, como profesional de la salud afirmó que el tema es de relevancia tomando en cuenta que en la actualidad el concepto de bioequivalencia a intercambiabilidad de los medicamentos es desconocido por los médicos. No existe una cultura arraigada sobre la utilización de los medicamentos genéricos aunque existe una variedad de medicamentos similares comercializados con marcas diferentes teniendo el visitador medico un papel importante en la diseminación de informaciones y en el desarrollo de hábitos prescriptivos. Enfatizó, en ese sentido, el importante papel que debería jugar el farmacéutico en el equipo de salud.

## 4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

- 1) Garantizar que los medicamentos bioequivalentes genéricos cumplan, como todos los medicamentos, con las normas de eficacia, seguridad y calidad. Se recomienda la creación de un grupo de trabajo de la Región para discutir recomendaciones y guías para use de las agencias de control de la Región de las Américas y para organizar programas de intercambio y de entrenamiento de personal en el área de registro y evaluación de medicamentos genéricos.
- 2) Las autoridades sanitarias deberán promulgar criterios, normas ó guías sobre las que se base la selección de metodologías in vivo o in vitro que permitan determinar la bioequivalencia de los productos farmacéuticos. En el anexo A se agrega una propuesta de criterios y un listado de procedimientos de ensayos de bioequivalencia. Se deberán tomar en cuenta las experiencias ya realizadas o en marcha en la Región, así como las guías y recomendaciones de la OMS y de agencias de control como la FDA, la EMEA, etc.
- 3) La evaluación para la entrada al mercado de los medicamentos genéricos deberá basarse en evaluaciones realizadas por la agencia de control que aseguren la bioequivalencia de los mismos en relación a los productos de referencia en el país. Cuando los países no tengan medios para implementar la norma de forma completa, se recomienda que to hagan gradualmente.
- 4) Tanto los productos existentes en el mercado como a los que se les solicite su ingreso al mismo, y que representen un alto riesgo sanitario, deben cumplir con estudios de bioequivalencia in vivo en plazo perentorio establecido por la autoridad sanitaria (ver en el anexo B las listas propuestas de principios activos y/o formulaciones Farmaceuticas).
- 5) La aprobación de nuevos medicamentos genéricos que no estén incluidos en la lista de medicamentos de alto riesgo sanitario que elabora cada país, deberá realizarse con un criterio de gradualidad atendiendo la disponibilidad de recursos humanos, de instalaciones, de infraestructura para la realización de los estudios y para la evaluación de las solicitudes de registro. Deberán asimismo establecerse mecanismos para la certificación y acreditación de las empresas, organizaciones o instituciones que realicen los estudios requeridos.
- 6) Deberá propiciarse la publicación de listas de medicamentos bioequivalentes intercambiables disponibles en los mercados del tipo del "Orange Book" de los Estados Unidos, el "Libro Azul" de México y otros similares que existen en nuestra Región (*Observación: la representación de ALIFAR expresó su oposición a esta recomendación*).
- 7) Deberán establecerse programas de entrenamiento de personal para la inspección y evaluación de instalaciones de producción, estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro, laboratorios bioanalíticos y otras actividades vinculadas a las tareas de evaluación y registro de medicamentos genéricos de las agencias de control de medicamentos.

- 8) Promover la realización de reuniones amplias con participación de todos los sectores involucrados, incluyendo asociaciones de consumidores para facilitar la formación de consensos en el desarrollo de programas de medicamentos bioequivalentes intercambiables. Asimismo, las autoridades sanitarias y los organismos de control de medicamentos deberán disponer de comités asesores ad-hoc para la planificación, evaluación y auditoría del sistema de registro de medicamentos genéricos, con la participación de expertos del sector privado y académico, evitando los conflictos de intereses.
- 9) Proponer la creación de un grupo o grupos de trabajo para facilitar la disponibilidad de traducciones de [as guías publicadas o aprobadas por la FDA, EMEA y otras agencias similares de control; así como también de las guías que se encuentran en fase de aprobación pero que sean de acceso público.
- 10) Las autoridades de regulación farmacéutica deberán analizar si en el concepto de bioequivalencia de los productos farmacéuticos pueden incorporarse, además de los equivalentes farmacéuticos, el concepto de alternativas farmacéuticas como por ejemplo, de formas sólidas orales de liberación inmediata (comprimidos y cápsulas).
- 11) Se enfatiza el papel que debe cumplir la industria farmacéutica en la realización de estos estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro asumiendo su correspondiente responsabilidad y financiamiento, sin perjuicio del interés que la autoridad sanitaria pueda tener para mantener la disponibilidad de medicamentos juzgados esenciales para la salud pública.
- 12) Promover entre todos los países de la Región una acción conjunta y permanente para involucrar en corto y mediano plazo a la industria farmacéutica en las Américas en programas de Buenas Prácticas de Manufactura, basados en el mismo estándar y con guías de inspección mínimas y uniformes.
- 13) Promover entre las autoridades de regulación farmacéutica en las Américas el establecimiento de programas coherentes y permanentes de intercambio de información sobre efectos o reacciones adversas de los medicamentos.

## ANEXO A:

### CRITERIOS PROPUESTOS PARA LA SELECCION DE METODOLOGIAS PARA LA EVALUACION DE LA BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS GENERICOS

---

La selección de medicamentos que deberán someterse a estudios de bioequivalencia in vivo o in vitro, teniendo en cuenta que su bioinequivalencia deberá basarse en el análisis de las características de los mismos que pueden potencialmente colocar en alto riesgo a los pacientes causando:

- Muerte
- Hospitalización inmediata o prolongación de la misma
- Incapacidad
- Cáncer
- Anomalías congénitas

Deberán evaluarse los grupos fármaco-terapéuticos y principios activos específicos en función de su importancia medica o sanitaria, por razones técnicas o por su presencia o ausencia del registro en cada país.

- a) Grupos fármaco-terapéuticos: inmunosupresores-reguladores, antineoplásicos, anticoagulantes orales, adyuvantes-terapias de rescate, anticonvulsivantes, cardiovasculares, antiasmáticos-broncodilatadores, antidepresivos y otros psicofármacos, anti-VIH, etc.
- b) Razones técnicas, adoptando criterios específicos para determinados medicamentos que obvian la presentación de evidencias de bioequivalencia o hagan aceptables la demostración de la bioequivalencia por métodos in vitro en función de su correlación con métodos in vivo (soluciones acuosas inyectables, otras soluciones, elixires, tinturas, cápsulas blandas y otras soluciones de use oral, polvos para reconstitución para su use en forma de solución acuosa parentela u oral, gases para inhalación, productos idénticos, etc.).

Existencia de indicadores de problemas reconocidos o potenciales de bioequivalencia (casos en que no es posible realizar la comparación clínica de la eficacia, la seguridad o la tolerancia con el producto de referencia; principios activos con un índice terapéutico

menor de 2 y/o con características físico-químicas<sup>1</sup>, farmacocinéticas<sup>2</sup> o de su presencia en formas farmacéuticas<sup>3</sup> que potencialmente sean factores de bioinequivalencia).

- 
- <sup>1</sup> Entre las características físico-químicas que pueden considerarse como indicadores potenciales de bioequivalencia se pueden mencionar: baja solubilidad en agua (<5 mg/ml); lenta velocidad de disolución (<50% en 30 minutos); tamaño de la partícula como factor limitante de la absorción; formas estructurales y estéricas que hagan diferir la disolución y afecten la absorción; significativo volumen gástrico (»1,5 ml/Kg).
- <sup>2</sup> Características farmacocinéticas a considerar: biodisponibilidad baja ( $F < 0,3$ ), independientemente de la forma farmacéutica; sectorización de la absorción; metabolismo de primer paso >70%; alta velocidad de metabolismo y eliminación
- <sup>3</sup> Características de la forma farmacéutica: cinética de disolución difiere significativamente de la del producto de referencia; la relación de excipiente a principio activo es > de 5 en formas sólidas; contiene excipientes que interfieren con la absorción del principio activo; se administra tópicamente para acción sistémica.

## ANEXO B:

### LISTAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y DE FORMAS FARMACEUTICAS CON PROBLEMAS POTENCIALES DE BIOEQUIVALENCIA ACTUALMENTE EN ESTUDIO O PROPUESTAS DURANTE LA REUNION

---

#### VENEZUELA

Acetazolamida - Tabletas	Imipramina, clorhidrato
Aminofilina-Tabletas	Insulina lenta
Amitriptilina - Tabletas	Isoniacida
Azatioprina	Isosorbida,dinitrato-Tabletas
sublinguales	
Carbamazepina -Tabletas-Comprimidos	Levonorgestrel
Ciclofosfamida	Levotiroxina sódica
Ciclosporina A - Cápsulas	Litio, carbonato de
Ciprofloxacina-Tabletas-Comprimidos	Mercaptopurina
Clenbuterol - Tabletas - Comprimidos	Metoprolol
Clomipramina, clorhidrato - Grageas	Metotrexato sódico
Clonazepam - Comprimidos	Mexiletina
Cloranfenicol, palmitato-Suspensión	Neostigmina, bromuro-Tabletas
Cloroquina, fosfato y sulfato	Nifedipina - Cápsulas y tabletas
Clorpromazina, clorhid.-Comprimidos	Noretisterona
Clozapina - Comprimidos	Olanzapina
Dapsona - Tabletas	Oxcarbazepina
Dexametasona-Tabletasyasociaciones.	Piperazinamida
Difenilhidantofna-Cápsulas-Tabletas	Piridostigmina
Digitoxina	Prazicuantel
Digoxina - Tabletas	Prazosina
Diltiazem - Tabletas y Comprimidos	Prednisolona - Tabletas
Disopiramida-Cápsulas	Primaquina, difosfato
Ergocalciferol - Cápsulas y tabletas	Primidona
Espironolactona	Procainamida, clorhidrato
Etambutol, clorhidrato - Tabletas	Propiltiouracilo
Etosuximida - Cápsulas	Propranolol, clorhidrato
Etinilestradiol - Comprimidos , tabletas, grageas y en asociaciones	Quinidina
Etopósido - Cápsulas	Quinina, sulfato
Fenobarbital - Tabletas y en asociaciones en comprimidos tabletas y grageas	Rifampicina
Flucitosina - Cápsulas	Salbutamol,sulfato-Tabletas
Flutamida - Tabletas	Sulfasalazina
Folinato cAlcico - Tabletas	Tamoxifeno
Gabapentina	Teofilina
Glicerilo, trinitrato de -Tabletas sublinguales	Terazosina
Haloperidol - Tabletas	Tolbutamida
Hidralazina, clorhidrato-Tabletas	Trifluoperazina
Hidroxiclorequina, sulfato - Tabletas	Valproato sódico
	Verapamilo, clorhidrato
	Warfarina sódica

**ARGENTINA - Cronograma Operativo Propuesto**

<b>Tipo de estudio</b>	<b>1' Etapa</b>	<b>2a Etapa</b>	<b>3' Etapa</b>	<b>4' Etapa</b>
<i>In-vitro</i>	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Litio, carbonato	Etosuximida Quinidina Valproato Warfarina Digoxina Teofilina	Ciclosporina Tolbutamida Verapamilo Insulinas Levodopa	
<i>In-vivo</i>		Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Litio, carbonato	Etosuximida Quinidina Valproato Warfarina Digoxina Teofilina	Ciclosporina Tolbutamida Verapamilo Insulinas Levodopa
<i>Acumulado</i>			Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Litio, carbonato	Etosuximida Quinidina Valproato Warfarina Digoxina Teofilina

**LISTA DE PRINCIPIOS ACTIVOS** - Propuesta por el Dr. Salomón Stavchansky

Acido valproico y sales

Antibióticos (por ejemplo, ampicilina, entromicina y trimetoprim)

Carbamazepina

Ciclosporina

Citotóxicos (por ejemplo, etopósido, carboplatino, taxol, ciclofosfamida)

Clozapina

Digoxina

Espironolactona

Fenitoina

Hormonas esteroides (por ejemplo, etinilestradiol, levonorgestrel)

Isosorbida, dinitrato

Ketoconazol

Levotiroxina

Litio, carbonato

Metoprolol

Nifedipina P

rocinamida

Quinidina

Teofilina

Tolbutamida

Warfarina



## ANEXO C:

### AGENDA

---

**OBJETIVO:** Elaborar una Guía para orientar a las autoridades gubernamentales, a la industria farmacéutica y universidades con respecto a la necesidad de estudios de bioequivalencia (BE) de productos farmacéuticos, su priorización a implementación

#### **Miércoles, 13 de enero (mañana) Moderador: Dr. E. Fefer/OPS**

- *Apertura*  
Dr. I. D. Gutierrez, Representante OPS/Venezuela
- *Recomendaciones de la OMS sobre los estudios de BE*  
Dr. J. Idänpään-Heikkilä, OMS/Suiza
- *Estudios de BE*  
Planteamientos técnico/científicos  
Aplicaciones en la FDA y en otros países de la Región de las Américas  
Dr. A.R. Sancho/FDA  
Dr. N.Pound/TPP, Canada
- *Panel*
- *Estudios de BE en Latinoamérica: aplicaciones y otros temas*  
Presentaciones de 15 minutos por país  
Dra. E. de Nigrinis/Colombia  
Dr. A. Arancibia/Chile  
M.C.H.Jung/México  
Lic. Vale Turner/Panama
- *Discusión plenaria*
- *Almuerzo*

#### **Miércoles, 13 de enero (tarde)**

- *Importancia de los estudios de BE*  
Dra. E. Sanabria/Universidad Central de Venezuela
- *Disolución/otros estudios*
  - 1) Disolución para evaluar BE (Sistema de Clasificación Biofarmacéutico)
  - 2) Disolución para aprobación de lotes/control de calidad
  - 3) Otras especificaciones de control de calidad/asuntos farmacopeicosDr. R. Williams/Dr.E. Ramos/FDA
- *Discusión plenaria*

**Jueves, 14 de enero (mañana) Moderador: Dr. M.A. López/OPS**

- *Estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia*  
Dr. A. R. Sancho/FDA  
Temas generales y enfoques
- *Estudios: aspectos específicos*  
Dr. A. R. Sancho/FDA
  - 1) *Diseño de los estudios*
  - 2) *Selección de pacientes*
  - 3) *Objetivos finales/medidas*
  - 4) *Análisis estadísticos*
  - 5) *Métodos bioanalíticos*
  - 6) *Tópicos especiales (productos de liberación modificada, productos quirales, productos con larga vida media, bioequivalencia individual)*
- *Discusión plenaria*
- *Almuerzo*

**Jueves, 14 de enero (tarde)**

- *Priorización/selección de productos para los estudios de BE*  
Dr. Leopoldo Landaeta/ INH, Venezuela
- *Selección del producto comparativo*  
Dr. J. Idanpaan-Heikkila/OMS  
Dr. R. Williams/FDA
- *Estrategia para la implementación de los estudios*  
Dr. S. Stavchansky/Universidad de Texas, USA
  - 1) *Infraestructura*
  - 2) *Recursos humanos*
  - 3) *Costo*
  - 4) *Legislación*
  - 5) *Regulaciones*
- *Discusión plenaria*

**Viernes, 15 de enero (mañana) Moderador: Dr.M.A. López/OPS**

- *Evaluación de productos genéricos por la autoridad reguladora*  
Dr. J. Idänpään-Heikkilä/OMS
- *Aplicaciones practicas*  
Dr. R. Williams/FDA
  - 1) *Bioequivalencia*
  - 2) *Equivalencia terapéutica*
  - 3) *Aplicaciones en el mercado*
- *Conclusiones y recomendaciones*

- *Almuerzo*

**Viernes, 15 de enero (tarde)**

Moderador: Dr. E. Fefer/OPS

- *Reunión con el Comité Directivo*
- *Presentación de las Recomendaciones del Grupo de Expertos en BE*  
Dr. M. Vernengo, Relator
- *Panel:*  
Papel/responsabilidades de:
  - 1) Sector público/gobierno
  - 2) Industria farmacéutica
  - 3) Academia/otras entidades
  - 4) Profesionales de la salud
- *Discusión plenaria*
- *Conclusiones y recomendaciones*



## ANEXO D

### LISTA DE PARTICIPANTES

---

#### CONSULTA DE EXPERTOS EN BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Caracas, Venezuela

13 - 15 de enero de 1999

1. Esther Avila  
Cámara Venezolana del Medicamento (CAVEME)  
Centro Profesional del Este, piso 12  
Av. Casanova. Sabana Grande  
Caracas, Venezuela  
Tel: (58 - 2) 763 - 5330  
Fax : (58 -2) 762 - 5376
2. Esperanza Briceño  
Jefe Departamento Científico Legal  
Gerencia Sectorial de Registro y Control de Medicamentos  
Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel  
Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos  
Caracas 1040, Venezuela  
Tel: ( 58 - 2) 693 - 2863  
Fax: (58 - 2) 693 - 1455/4967
3. Silvia Giarcovich  
Asociación Latinoamericana de Industrias Farmacéuticas (ALIFAR)  
Avda. Acoyte 520  
1405 Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax: (54 - 1) 903 - 4440  
email: jurídico@cilfa.com.ar
4. Helgi Jung Cook  
Jefe Departamento de Farmacia  
Facultad de Química  
Universidad Autónoma de México (UNAM)  
División Estudios Postgrado. Dpto Farmacia  
Ciudad de México, México  
Tel: (52 - 5) 622 - 5282  
Fax: (52 - 5 ) 622 -5329  
email: helgi@servidor.unam.mx

5. Leopoldo Landaeta  
Medico Jefe. Departamento de Farmacología  
Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel  
Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos  
Caracas, Venezuela  
Tel: (58 - 2) 693 - 2863  
Fax: (58 - 2) 662 - 1455
6. Justine Molzon  
Asistente especial al Vice-Director  
del Centro de Evaluación a Investigación de Medicamentos (CIDER)  
Oficina de Ciencias Farmacéuticas (Office of Pharmaceutical Sciences)  
Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)  
WOC-2, HFD-3, 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857.USA  
Tel: (301) 594-5412  
Fax: (301) 594 - 6197
7. Luz S. Ospina de Nigrinis  
Profesora Departamento de Farmacia  
Facultad de Ciencias, Universidad Nacional  
Carrera 79A # 43 -35  
Santafé de Bogotá, Colombia  
Tel: 263 -3460 / 316 - 5050  
email: loispina@impsat.net.co
8. Josue Ossma  
Director General  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)  
Ministerio de Salud  
Carrera 15 No 56-A-59  
Santafé de Bogotá, Colombia  
Tel: 211 - 5951  
Fax: 348 - 3020
9. Liliana Otero  
Representante en Comisión de Productos para la Salud  
SGT 11 -Argentina Mercosur  
Federación Latinoamericana de la Industria Farmacéutica (FIFARMA)  
Alem 615 – 5o piso  
Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax: (54 - 1) 816 - 0879  
email: hes@mbox.servicenet.com.ar

10. Norman Pound  
Manager. Division of Biopharmaceutics Evaluation  
Bureau of Pharmaceutical Assessment  
Therapeutics Products Program  
Locator 0201 B2  
Ottawa, Ontario KIA 1B6  
Canadá  
Tel: (613) 9419522  
Fax: (613) 941 -8899
11. Edwin Ramos  
Químico. Oficina de Ciencias Farmacéuticas (Office of Pharmaceutical Sciences)  
Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER)  
Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) 6<sup>th</sup> Floor, HFD -3, 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857. USA  
Tel: (301) 82 7 - 5749  
Fax: (301) 443 - 3837
12. Elizabeth Rodriguez de Sanabria  
Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela  
Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos  
Caracas, Venezuela  
Tel/Fax: (58 -2) 605 - 2712
13. Alfredo Sancho  
Farmacólogo Clínico. Oficina de Ciencias Farmaceuticas  
(Office of Pharmaceutical Sciences ). Centro de  
Evaluación a Investigación de Medicamentos (CDER)  
Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)  
6<sup>th</sup> Floor, HFD -3, 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857. USA  
Tel: (301) 443 - 8502  
Fax: (301)480 -6645
14. Montserrat Soler  
Cámara de Laboratorios Venezolanos (LAVE)  
Centro Empresarial Los Ruices, piso 3, oficina 309  
Av. Diego Cisneros. Los Ruices  
Caracas, Venezuela  
Tel: (58 - 2) 239 - 6870  
Fax: (58 - 2) 234 - 2450

15. Salomón Stavchansky  
Profesor de Ciencias Farmacéuticas (Professor of Pharmaceutics)  
College of Pharmacy. Pharmaceutics Division  
The University of Texas at Austin  
Austin, Texas 78712. USA  
Tel: ( 512) 471 -1407  
Fax: ( 512) 471 - 7474  
email: stavchansky@mail.utexas.edu
16. Vilma de Turner -  
Profesora titular de Biofarmacia y Farmacocinética  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Panamá  
El Dorado, Panama 6-4006  
Panamá  
Tel: (507)224 - 7456  
Fax: 264 - 1761
17. Roger Williams  
Vice Director del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos  
(CDER). Oficina de Ciencias Farmacéuticas (Office of Pharmaceutical Sciences)  
Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA)  
6<sup>th</sup> Floor, HFD-3, 5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857. USA  
Tel: (301) 594 -5583  
Fax: (301) 821 -3698

**OMS**

18. Juhana Idänpään-Heikkilä  
Director de Gestión y Políticas Farmacéuticas (Director Drug Management and Policies)  
Organización Mundial de la Salud (World Health Organization )  
20 Avenue Appia  
CH - 1211 Geneva 27  
Switzerland  
Tel: (41 - 22) 791 - 3681  
Fax: (41 -22) 791 -4730

**SECRETARIADO**

19. Peggy Casanova  
Consultora  
Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología  
Organización Panamericana de la Salud (OPS),  
525, 23<sup>rd</sup> Street, N.W.  
Washington, DC 20037 -  
Tel: (202) 974 - 3572  
Fax: (202) 974 - 3610

- 
20. Rosario D'Alessio  
Asesora Regional en Servicios Farmacéuticos  
Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología  
Organización Panamericana de la Salud (OPS)  
525,23<sup>rd</sup> Street, N.W.  
Washington, DC 20037  
Tel: (202) 974 - 3282  
Fax: (202) 974 -3610
21. Enrique Fefer  
Coordinador Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología  
Organización Panamericana de la Salud (OPS)  
525,23<sup>rd</sup> Street, N.W.  
Washington, DC 20037  
Tel: (202) 974 - 3238  
Fax: (202) 974 - 3610
22. Miguel Angel López  
Consultor Nacional (OPS/Venezuela)  
Organización Panamericana de la Salud  
Avenida Sexta entre 5a y 6a transversal  
Altamira  
Caracas, Venezuela  
Tel: (58 -2) 267 - 1622  
Fax: (58 -2) 261 - 6069
23. Marcelo Vernengo  
Universidad de Belgrano  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Rep. Arabe Siria 2711 5to piso  
1425 Buenos Aires, Argentina  
Tel/Fax: (54-1) 804-2625